Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten.

Tierexperimentelle Untersuchungen über A O I - Bertram.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
an der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von
Heinrich Menke
Zahnarzt
aus Vechta i. O.

1 - 9 - 3 - 7

Buchdruckerei Heinrich Koch, Vechta i. O.

Dekan: Professor Dr. Mayr

Referent: Professor Dr. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Meinen lieben Eltern und Geschwistern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0053

Die Erkennung beſtimmter Mikroorganismen als Urſache menſchlicher und tieriſcher Krankheiten vor allem durch Robert Koch und ſeine Schule war ein weſentlicher Fortſchritt zum Studium und zur Therapie der Infektions-Krankheiten. Bei dieſen Unterſuchungen ergab ſich, daß zwei Kräfte ſich gegenüberſtehen, ausgehend teils von den Erregern, teils vom Organismus. Der Körper reagiert durch Bildung von Schutzſtoffen und iſt dadurch beſtrebt, die eingedrungenen pathogenen Mikroorganismen zu vernichten und die Heilung herbeizuführen. Aber nicht immer gelingt ihm das, oft erliegt er in dieſem Abwehrkampf. Man hat daher oft nach Möglichkeiten geſucht, Menſch und Tier vor dieſen Krankheiten zu ſchützen, ſie entweder direkt oder indirekt zu beeinfluſſen oder abzutöten oder wenigſtens an ihrer Entwicklung zu hindern. Zunächſt ſuchte man aus folgender Erfahrung für die Therapie Nutzen zu ziehen. Man hatte feſtgeſtellt, daß bei verherrenden Seuchenausbrüchen ein großer Teil der Menſchheit von dieſen Krankheiten verſchont blieb, obgleich er unter denſelben Bedingungen der Infektionsgefahr ausgeſetzt war. Außer der Virulenz der Erreger ſpielt demnach für das Zustandekommen der Infektion die Empfänglichkeit (Dispoſition) des Organismus eine große Rolle. Dieſe angeborene Widerſtandsfähigkeit, bei der auch Raſſen- und Familiendispoſition eine große Bedeutung haben, nennt man natürliche oder angeborene Immunität, nach Buchner beſſer Reſiſtenz. Durch äußere Einflüſſe kann die Widerſtandsfähigkeit entweder erhöht oder vermindert werden. Gute Ernährung, regelmäßige Lebensweiſe oder Aufenthalt im Freien fördern die Reſiſtenz gegen Krankheiten, während Hunger, minderwertige Nahrung oder plötzlicher Temperaturwechſel ſie herabſetzen. Ein durch Sport geſtählter Körper wird weit weniger der Gefahr einer Infektionskrankheit ausgeſetzt ſein und ſie leichter und ſchneller überwinden als ein Stubenhocker. In vielen Fällen iſt die Reſiſtenzverminderung experimentell bewieſen worden. Vögel, die an ſich gegen Milzbrand immun ſind, ſterben an dieſer Infektion, wenn ſie durch Hunger und Durſt geſchwächt werden.

Sind durch die Schutz- und Abwehrvorgänge des Körpers die Krankheitserreger unſchädlich gemacht, und iſt damit die Krankheit

überwunden, so entsteht eine sogenannte erworbene spezifische Immunität, die nur der Infektionskrankheit gegenüber wirksam ist, unter deren Einfluß sie sich bildete. Leicht Erkrankte, die sich selbst nicht krank fühlen und gegen eine spätere Infektion geschützt sind, können dadurch eine natürliche Resistenz vortäuschen.

Die Lehre von der erworbenen Immunität wurde bedeutend gefördert, als man beobachtete, daß künstlich eingeimpfte Pocken, nachdem sie nur milde Krankheitserscheinungen auslösten, gegen spätere Infektion Schutz gewähren. Man suchte daraus auch für andere Krankheiten Nutzen zu ziehen. Diese künstliche Immunisierung teilt Ehrlich ein in aktive und passive. Bei der aktiven Immunisierung werden dem Organismus virulente oder abgeschwächte Bakterien oder deren Produkte eingeimpft. Im Körper des Geimpften lassen sich darauf spezifische Veränderungen nachweisen. Das Serum enthält Schutz- und Abwehrstoffe der verschiedensten Art, die sich auf fremde Individuen übertragen lassen und dort eine Immunität hervorrufen, an die der Organismus selbst nicht aktiv beteiligt ist. Diesen Vorgang bezeichnet man als passive Immunisierung. Der aktive Impfschutz besteht erst nach einiger Zeit, hält aber lange an, während der passive unmittelbar einsetzt und nur so lange dauert, bis die mit dem Serum übertragenen Impfstoffe resorbiert sind. Große Verdienste auf diesem Gebiete erwarben sich u. a. Behring und Kitasato durch die Entdeckung der antitoxischen Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere bei Diphterie und Tetanus. Gute Resultate wurden ferner erzielt durch die Kombination der aktiven und passiven Immunisierung, indem man gleichzeitig Infektionsstoff und Immunserum einimpft.

Groß ist die Zahl der angewandten spezifischen Impfstoffe und Seren, aber die Zahl der Infektionskrankheiten, für die wirklich eine spezifische Therapie gefunden worden ist, ist gering. Die Serumbehandlung, die immer wieder kritisiert wurde, betrachtete man lange Zeit als streng spezifisch. Sicher ist, daß ein Teil des Heilerfolges wenigstens auf unspezifischem Wege erreicht wird, wie er z. B. durch Blutinjektion zu erzielen ist. Hiermit wird die Aufmerksamkeit auf eine Behandlung gelenkt, die eine Ausheilung irgendeiner Krankheit durch Hervorrufung einer allgemeinen Leistungssteigerung der Körperzellen bezweckt; eine sogenannte Umstimmung des Körpers, eine Belebung der natürlichen Abwehrkräfte seiner Zellen und Säfte gegen Krankheiten ist das Ziel dieser Behandlungsweise. Die Mittel spielen nicht die Hauptrolle, wohl aber die durch sie hervorgerufenen Reaktionen des Körpers; es werden

auch keine neuen Fähigkeiten erzeugt oder ausgebildet, sondern die im Organismus vorhandenen Kräfte wachgerufen und ausgenutzt. Diese Behandlungsmethode ist bekannt geworden unter den verschiedensten Namen wie Protoplasmaaktivierung, Reizkörpertherapie, Schwellenreiz- oder Kolloidtherapie. R. Pfeiffer nannte sie unspezifische Steigerung der Resistenz. Er wies nach, daß die Einspritzung verschiedenster reizender Substanzen in das Bauchfell, schon physiologische Kochsalzlösung, besonders aber fremde Eiweisstoffe Allgemeinreaktionen auslösen, die bei bestimmten Krankheitszuständen, auch infektiöser Natur, therapeutisch wirken können. Dieser Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit ist nicht spezifisch, beruht nicht auf die Anwesenheit von Immunstoffen und unterscheidet sich durch seine kurze Dauer auch von echter spezifischer Immunität. Sämtliche Erfahrungen der unspezifischen Beeinflussung des Körpers durch Tierbluttransfusionen, parental oder auch oral gegebenes Eiweiß und dessen Spaltprodukten faßte R. Schmidts unter dem Namen Proteinkörpertherapie zusammen. Auch nicht eiweißhaltige, chemische Substanzen, wie Weichardt zuerst in experimentellen Untersuchungen nachweisen konnte, ferner innerlich gegebene Mittel der verschiedensten Art und physikalische Energieeinwirkungen lösen Veränderungen im Körper aus, die — wie man annimmt — eine sekundäre Abspaltung körpereigenen Eiweißes zur Folge haben. Sichtbare Erscheinungen dieser Behandlungsmethode sind Hyperämie, Temperaturanstieg, Entzündung, Anregung der Leukozytose, erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße oder veränderter Quellungszustand des Organoplasmus. Bier suchte um 1900 durch Tierbluttransfusionen Entzündung und Fieber zu steigern und vermochte dadurch verschiedenartige Krankheitszustände zu heilen. Weichardt versuchte durch Proteineinspritzung eine Leistungssteigerung des Organismus hervorzurufen, die vor einer nachfolgenden Infektion schützen sollte, was ihm aber nicht gelang. Eine tödlich wirkende Infektion ist nach Neufeld durch unspezifische Reiztherapie noch nie verhütet worden. Es ist nicht möglich, sämtliche Reizmittel aufzuzählen, die mehr oder weniger große Erfolge zeitigten. Genannt seien Eiweißstoffe der mannigfachsten Art, chemische Mittel, die immer größere Bedeutung zu erlangen scheinen, ölige Substanzen und einfache Lösungen wie Yatren, Methylenblau, Salz- und Zuckerlösungen u. a. Manche Reizmittel können auch zugleich eine Heilwirkung bewirken, die mit Protoplasmaaktivierung nichts zu tun hat und z. B. durch das veränderte physikalische Verhalten der Gewebssäfte die Entwicklung der Bakterien zu hemmen vermögen. Sie können aber auch die Virulenz der Krankheitserreger erhöhen und somit ungünstig wirken. Die Ansichten über die Leistungsfähigkeit, die Dosierung und das

anzuwendende Mittel gehen noch weit auseinander. Die Aufgabe der heutigen Reiztherapie geht dahin, Mittel zu finden, die alle unnötigen allgemeinen Reaktionserscheinungen vermindern und nur diejenigen Organe zu erhöhter Leistungssteigerung anregen, die für den Heilerfolg die jeweiligen Krankheitssymptome bekämpfen. Daß es solche „elektiven" Reizmittel gibt, hat die Erfahrung gelehrt; denn bei der einen Krankheitsform hat sich dieses, bei der andern jenes Reizmittel als besonders wirksam erwiesen.

In der letzten Zeit ist man also abgerückt von der reinen unspezifischen Leistungssteigerung und neigt einer elektiven, gewebsspezifischen Reizmittelwahl zu und nähert sich somit der Chemotherapie. Als es gelungen war, Reinkulturen bestimmter Krankheitserreger herzustellen, ein hauptsächliches Verdienst R. Kochs und seiner Schüler, und durch diese Reinkulturen bei Versuchstieren entsprechende infektiöse Prozesse hervorzurufen, war die Grundlage für die heutige experimentelle Therapie der Infektionskrankheiten geschaffen. Wesentliche Erleichterung und Förderung der Therapie ergaben die Untersuchungen von Evans, Levis, Bruce, Metschnikoff, Laveran und Mesnil u. a., wonach es möglich wurde, durch direktes Verimpfen pathogener Mikroorganismen vom erkrankten Menschen oder Tier auf Versuchstiere zu übertragen und die so erhaltenen Stämme durch Tierpassagen weiterzuführen. Somit konnte man eine große Anzahl wichtiger Trypanosomen- und Spirochätenarten als Erreger verheerender Menschen- und Tierseuchen mit Erfolg kleinen Versuchstieren einimpfen und den Stamm durch Weiterübertragung erhalten. Bei diesen durch längere Tierpassagen in Laboratorien fortgezüchteten Protozoenstämmen sind die Versuchsbedingungen denkbar günstig. Durch Massenversuche werden viele Fehlerquellen zurückgedrängt; den Beginn und den Verlauf der Erkrankung kann man mit ziemlicher Sicherheit voraussagen, den Stand der Infektion jederzeit durch mikroskopische Prüfung des Blutes genau kontrollieren. Die Heranziehung dieser Tierversuche gewähren die Möglichkeit, die wirkungsweise eines Mittels genau zu studieren, neue Heilmittel auszuprobieren und den richtigen Heilwert zu beurteilen, wie es beim einzelnen Menschen unmöglich ist. Man muß aber berücksichtigen, daß der Krankheitsprozeß bei solchen Laboratoriumstierchen oft anders verläuft als beim Menschen und die gemachten Erfahrungen nicht sogleich auch beim Menschen als gültig betrachten darf. Es ist möglich, daß ein bestimmtes Mittel sich im Tierreich glänzend bewährt, für die menschliche Therapie aber nicht zu gebrauchen ist; doch die Erfahrung hat gelehrt, daß mit den an vielen Tieren verschiedener Art er-

probten Heilſtoffen auch bei den entſprechenden Infektionen des Menſchen eine ſteriliſierende Wirkſamkeit erzielt wird. Dieſe Tierverſuche bilden den techniſchen Ausgangspunkt der Arbeiten und Erfolge Ehrlichs auf dem Gebiete der Chemotherapie. Die Aufgaben dieſer neuen Behandlungsmethode beſteht darin, mit Hilfe des Tierverſuchs Subſtanzen ausfindig zu machen, die die Paraſiten im Wirtsorganismus abtöten oder ſie in ihrer Entwicklung hemmen, ohne den Körper zu ſchädigen. Trotz der großen Erfolge auf dieſem Gebiet bleibt die Bedeutung der Immuniſierung und der Reiztherapie beſtehen. Sind ſie beſſer anzuwenden, iſt ihnen der Vorzug zu geben, da ſie meiſt keinen ſchädigenden Einfluß auf die Zellen des Organismus haben, während die Medikamente der Chemotherapie den Körper nie ganz unbehelligt laſſen, ſondern auch in therapeutiſch wirkſamen Dosen Schädigungen des Körpers hervorrufen. Bei den meiſten Krankheiten, die durch Vertreter der Protozoen, den Trypanoſomen und Spirochäten bedingt ſind, iſt eine erfolgreiche Bildung von Antikörpern, nicht möglich. Laveran und Mesnil erzielten nur eine vorübergehende trypanozide Wirkung mit menſchlichem Serum bei trypanoſomeninficierten Mäuſen. Auch die Reizkörpertherapie verſpricht hier wenig Erfolg. P. Adams konnte in ſeinen Verſuchen nachweiſen, daß die Trypanoſomeninfektion der Maus durch Injektion von „Aolan“ und „Kaſeoſan“ nicht im geringſten beeinflußt wird. Entſprechend den Erfahrungen mit dieſen Eiweißabbauprodukten ließ ſich zeigen, daß organiſchen Reizkörpern keine trypanozide Wirkung zukommt. Hier beginnen die Aufgaben der modernen Chemotherapie, die heute im Mittelpunkt der Forſchung und des ärztlichen Intereſſes ſteht und der die großen Erfolge nicht abzuſprechen ſind. Aus den vielen wiſſenſchaftlichen Arbeiten, die ſich mit der Behandlung der Protozoenerkrankung beſchäftigen iſt erſichtlich, welch' eine große Menge von Medikamenten angeboten worden iſt; doch viele von ihnen haben verſagt, und ziemlich gering iſt die Zahl, die eine Heilwirkung auslöſen. Die Erfolge mit Antimon, Wismut und Queckſilber ſind bekannt. Sehr bewährt haben ſich aus der Gruppe der Arſenikalien das Atoxyl, Arſacetin und das Arſenophenylglycin. Das wertvollſte und wirkſamſte Chemotherapeutikum wurde das Salvarſan, eine Arſenverbindung, die Ehrlich im Jahre 1910 nach ſyſtematiſchen und ausgiebigen experimentellen Vorarbeiten an Tierverſuchen herausbrachte. Schon durch eine Salvarſaninjektion kann die Möglichkeit der „ſteriliſanmagna“ erzielt werden. Salvarſan vermag ſogar Tiere im vorgeſchrittenen Infektionsſtadium nach einmaliger Injektion zu heilen. Die Giftigkeit, alſo die Organotropie dieſes Mittels gegenüber andern Arſenikalien iſt vermindert, die Paraſitropie, die Wirk-

ſamkeit gegen Protozoen erhöht. A. Neisser ſagt: „Es iſt wohl beiſpiellos, daß ein Heilmittel in ſo kurzer Friſt ſich die Welt erobert hat, wie das mit dem Salvarſan der Fall iſt.“ Er iſt davon überzeugt, daß die Syphilis durch die Anwendung dieſes Heilmittels ſich völlig ausrotten läßt. „Ein gewaltiger Umſchwung in der Bedeutung der Syphilis für die Morbidität und Mortalität wird eintreten, wenn wir Ärzte die uns in die Hände gegebene Waffe wirklich ausnutzen, und wenn es uns gelingt, das Publikum aufzuklären.“ Ähnliche Urteile liegen zu Tauſenden vor. Ein bedeutender Fortſchritt auf dem Gebiete der chemotherapeutiſchen Forſchung in der Bekämpfung der Trypanoſomenkrankheiten war die Einführung des von deutſchen Ärzten gefundenen und den J. G. Farben hergeſtellten Präparates „Bayer 205“, daß 1917/18 zuerſt von Haendel und Joetten an einer großen Reihe von Laboratoriumstieren geprüft und ſich als ein zuverläſſiges trypanozides Mittel erwies. Jahrzehntelange Erfahrungen haben dieſe Angaben nur beſtätigen können. Kleine und Fiſcher, die mit dem Mittel bei der Schlafkrankheit große Erfolge erzielt hatten, kommen zu folgendem Schluß „der Erfolg des Kampfes gegen die Schlafkrankheit iſt eine Frage der Organiſation.“

Schon mehrfach wurde über ein Heilmittel berichtet, deſſen Urheber der Tierarzt Dr. Bertram aus Soeſt iſt und das Mittel mit dem Namen AOI in großem Umfange ſeit über 15 Jahren mit beſtem Erfolge angewandt hat. Es wird von der Firma Bengen & Co. G. m. b. H. Hannover (Wirtſchaftsgen. deutſcher Tierärzte) hergeſtellt und abgegeben. Auch mehrere Ärzte, die das Mittel am kranken Menſchen verſuchten, kamen einſtimmig zu guten Resultaten. Hartwich, der das Mittel mehrere Jahre praktiſch erprobte, nennt folgende Krankheitsformen, bei welcher bisher die AOI-Methode ſich immer wieder als wirkſam erwieſen hat: Infektionskrankheiten, vor allem verurſacht von grampoſitiven Kokken, Furunkel, Phlegmone, Eryſipel, Angina, Grippe, Artherioskeroſe, ſog. allergiſcher Erkrankungen, Stoffwechſelſtörungen u. a. Ähnlich berichtet Löwenſtein nach 5jähriger praktiſcher Erfahrung. Er kommt zu folgendem Schluß: „Bertram hat mit ſeiner AOI-Methode eine Behandlungsweiſe geſchaffen, die mit bisher ungeahnten Erfolgen ſchwerſte, ſcheinbar unbeeinflußbare Krankheitsbilder zu bekämpfen ſcheint.“ Über die Wirkungsweiſe iſt nur wenig bekannt. Thurn hat das Mittel experimentell geprüft und ſtellte außer erhöhter Darmtätigkeit und vertiefter Atmung eine waſſerentziehende Wirkung feſt, die auf der Hypertonie oder auf die im Mittel vorhandenen ſtark entquellend wirkenden Salze beruht. Freund

ſieht in der Behandlung mit AOI ein Zusammenwirken von Hypertonie und Alkaleszens mit einer unſpezifiſchen Reizwirkung. Bertram ſchreibt: „Es handelt ſich nicht um die Anwendung eines Mittels, ſondern um die Durchführung einer neuen Methode", die „ein gewiſſes Einführungsvermögen" erfordere. Er gibt folgende Definition: „Ein Ortho-Jod-Phenol, gebunden an ſchwerlösliche anorganiſche Natriumſalze in optimaler Verdünnung bei Salzüberſchuß, deren Ausgangsformel die Konſtitutionsformel OHC_6H_4J haben würde. Bei einer P_H von 7,5 iſt die Löſung ſehr ſtark gepuffert. „Danach könnte man dem Jodphenol auch eine desinficierende, alſo eine chemotherapeutiſche Wirkung beilegen. Laue ſpricht von einer Therapie, die ſich auf Elektrolyſe aufgebaut und mit der unſpezifiſchen Reiztherapie nichts zu tun hat. Das Mittel wird intravenös oder in der Tiermedizin meiſt intraperitoneal appliciert. Ein Unterſchied im Heilverlauf und Heilerfolg ſoll nach den bisherigen Ergebniſſen zwiſchen den beiden Formen nicht beſtehen. Vorverſuche an Tieren und Menſchen ergaben, daß eine Beſchädigung durch AOI-Behandlung nicht eintritt, wenn das Mittel langsam und körperwarm zugeführt wird. Nach Angabe des Autors werden vom Pferd oder Rind 60 ccm vertragen und die Injektion in Zeitabſtänden aber ohne feſtſtehendes Schema wiederholt.

Zunächſt ſtellte ich Verſuche an mit Nagana-Trypanoſomen inficierten Mäuſen. Die Nagana iſt bekanntlich im tropiſchen Weſtafrika unter faſt ſämtlichen Hausſäugetieren ſtark verbreitet und endet immer tödlich.

Die erſten Verſuche hatten den Zweck, die günſtige Doſis des AOI zu finden. Es ergab ſich, daß über 2 ccm AOI die Maus nach kurzer Zeit töteten, 2 ccm ſtarke Krämpfe verurſachten, und 1 ccm ohne Schaden vertragen wurden. Dieſe Menge wählte ich durchweg zur intraperitonealen Injektion.

Wie aus der folgenden Tabelle erſichtlich iſt, löſt die intraperitoneale Verimpfung des Trypanoſoma brucei bei weißen Mäuſen eine in 3 — 4 Tagen ſtets tödlich endende Erkrankung aus. Die Wirkung therapeutiſcher Maßnahmen wäre in einer Verminderung der Sterblichkeitsrate leicht nachzuweiſen.

Zur Beobachtung und zum Nachweis der Trypanoſomen entnimmt man der Naga-kranken Maus einen Tropfen Blut aus der Schwanzvene, verdünnt ihn mit phyſiologiſcher Kochſalzlöſung, breitet ihn zwiſchen Objektträger und Deckglas aus und unterſucht

ihn unter dem Mikroskop mittels Ölimmersion und Dunkelfeldbeleuchtung. Die Erreger sind dann als lebhaft bewegliche, spindelförmige Gebilde zu erkennen. Schon 24 Stunden nach der Infektion sind die Parasiten nachzuweisen. Von da ab vermehren sie sich sehr schnell — nach Doerr sollen sie sich alle 7 Stunden verdoppeln — und nach durchschnittlich 3 oder 4 Tagen haben sie sich derart vermehrt, daß der Organismus der Überschwemmung erliegt. Tab. 2 zeigt die Anwendung des Mittels AOI an trypanosomeninficierten Mäusen. Eine Heilwirkung war damit in allen Versuchen nicht nachzuweisen. Bei wechselnder Dosis habe ich das Mittel AOI in verschiedenen Zeiträumen therapeutisch und prophylaktisch gegeben; aber eine nachweisbare Heilung war nicht festzustellen. Die Tiere starben alle nach derselben Zeit wie die unbehandelten: die Erreger waren nach 24 Stunden im Frischpräparat zu erkennen und vermehren sich mit derselben Stärke und Schnelligkeit im Blute der erkrankten Mäuse wie die Normaltiere. Auch eine Steigerung der normalen Dosis von 0,1 ccm bis zu 0,15 hatte keinen Erfolg. Ein Versuch mit Prontosil — einem bei Streptokoccensepsis spezifisch wirksames Mittel — Heilung zu erzielen, hatte gleichfalls keinen Erfolg. Obschon Mengen bis zu 0,75 ccm intramusculär gespritzt wurden, war eine heilende Wirkung mit dem Präparat nicht zu erzielen. Zum Vergleich wandte ich das seit längerer Zeit als sicher wirksam bekannte Mittel „Bayer 205", Germanin, an und stellte an mehreren Versuchen seine absolut sichere Wirksamkeit fest. Mengen von 0,1 mg auf 0,1 ccm aqu. dest. prophylaktisch oder therapeutisch unter die Haut gespritzt genügten, um sämtliche Erreger für immer aus dem Blute zum Verschwinden zu bringen und damit alle inficierten Tiere am Leben zu erhalten. Während 3-wöchiger Beobachtung waren keine Mikroorganismen im Blute nachzuweisen.

In weiteren Versuchen erprobte ich die therapeutische Wirksamkeit des AOI gegen Spirochäten. Die Mäuse wurden inficiert mit der Spirochaeta Obermeieri, dem Erreger des europäischen Rückfallfiebers. 3 — 4 Tropfen Blut einer stark positiven Maus auf 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung wurden intraperitoneal injiciert. Im Gegensatz zur Naganainfektion, die den Tod sämtlicher inficierten Mäuse nach kurzer Zeit herbeiführt, verläuft die Recurrensinfektion nur bei ungefähr 50 % der inficierten Tiere tödlich. (Tab. 3) Ein genaues Ergebnis ließe sich nur bei Massenversuchen erzielen. Um den Verlauf dieser Infektionskrankheit verfolgen und den Heilungseffekt eines therapeutischen Mittels feststellen zu können, war es notwendig, daß der Blutbefund täglich kontrolliert wurde.

Tab. 1

Zahl der inficierten Mäuse	Davon starben nach				Zahl der toten Mäuse
	2 Tag.	3 Tag.	4 Tag.	5 Tag.	
38	2	15	18	3	38

Tab. 2

Zahl d. infic. Mäuse	Mittel	Menge	wann injiciert	Grad der Infektion nach				Tod nach	
				1 Tag	2 Tagen	3 Tagen	4 Tagen	3 Tag.	4 Tag.
1	AOI	0,1	nach 1 Std.	+	++	++++†		/	
2	„	„	„	+	+++	++++	†		/
3	„	„	6	+	+++	++++	†		/
4	„	„	„	+	+++	++++	+++++†		/
5	„	„	15	+	+++	†		/	
6	„	„	„	∅	++	++++	†		/
7	„	„	24	+	+++	++++	++++†		/
8	„	„	„	∅	+++	++++	†		/
9	„	0,15	„	+	+++	+++++†		/	
10	„	„	„	+	+++	++++	†		/
11	„	„	24 u. 48	∅	+++	†		/	
12	„	„	„ „	+	+++	†		/	
13	„	0,1	1 u. 48	+	++++	++++†		/	
14	„	„	„	+	+++	++++	†		/
15	„	„	vor 6 Tg.	+	+++	++++†		/	
16	„	„	„	+	+++	++++	+++++†		/
17	„	„	vor 6 Std.	+	+++	+++++	†		/
18	„	„	„	∅	++	++++	†		/
19	Pron-	0,5	nach 1 Std.	∅	++	+++++	†		/
20	tosil	„	„	+	++	++++	+++++†		/
21	„	„	6	++	++++	++++†		/	
22	„	„	„	+	+++	++++	†		/
23	„	0,75	15	∅	+++	++++	†		/
24	„	„	„	+	+++	++++†		/	
25	„	0,5	24	+	+++	++++	†		/
26	„	„	„	+	+++	++++†		/	
27	„	„	vor 15	+	+++	++++	+++++†		/
28	„	„	„	++	++++	†		/	
29	Germa	0,1	24	∅	∅	∅	∅	lebt	
30	nin	„	„	∅	∅	∅	∅	„	
31	„	„	nach 24	∅	∅	∅	∅	„	
32	„	„	„	∅	∅	∅	∅	„	

+ = positiv; ∅ = negativ; † = tot.

Tab. 3

Zahl der inficierten Mäuse	Davon starben nach						es blieben leben	es starben
	3 Tag.	4 Tag.	5 Tag.	6 Tag.	7 Tag.	später		
38	2	1	7	5	1	3	16	19

Tab. 4

Zahl d. infic. Mäuse	Mittel	Menge	wann injiciert	Grad der Infektion nach						Tod nach Tagen
				1 Tag	2 Tagen	3 Tagen	4 Tagen	5 Tag.	6 Tag.	
1	A O I	0,1	nach 1 Std.	+	+ + +	+ + +	∅	†		5
2	„	„	„	+	+ + +	+ + + +	+ + + + +	+ +	∅	lebt
3	„	„	6	∅	+ +	+ + +	+ + + + +	∅	†	6
4	„	„	„	+ +	+ +	+ + +	+ + + +	+ +	∅	lebt
5	„	0,15	17	+	+ + +	+ + + +	+	†		5
6	„	„	„	+	+ + +	+ + + +	+ + + +	+	∅	12
7	„	„	28	∅	+ +	+ + + +	+ + + + +	+	∅	lebt
8	„	„	„	∅	+ +	+ + +	+ + +	∅	∅	lebt
9	„	0,1	vor 6 Std.	+	+ +	+ + +	+ + + +	∅	∅	7
10	„	„	„	+	+ +	+ + +	+ + + +	+ +	∅	lebt
11	„	„	vor u. n. 3	+	+ +	+ + + +	∅	†		5
12	„	„	„	+ +	+ + + +	+ + + +	+ +	∅	∅	8
13	„	„	vor 5 Tg.	+	+ + +	+ + + +	+ + + +	∅	∅	lebt
14	„	„	„	+	+ +	+ + + +	+ + +	∅	∅	14
15	Pron-	0,5	nach 6 Std.	+	+ + +	+ + + +	+ + + +	+	∅	lebt
16	tosil	„	„	∅	+ +	+ + +	+ + + +	∅	†	6
17	„	„	15	+ +	+ + + +	+ + + +	+	∅	∅	lebt
18	„	„	„	+	+ + +	+ + + +	+ + + + +	+ +	†	6
19	„	„	24	∅	+ +	+ + + +	∅	†		5
20	„	„	„	∅	+ +	+ + + +	+ + + +	∅	†	6
21	„	0,75	vor 24 Std	+	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ +	∅	lebt
22	„	„	„	+	+ + +	+ + + +	∅	†		5
23	Germa-	0,1	nach 4	∅	∅	∅	∅	∅	∅	lebt
24	nin	„	„	+	+	∅	∅	∅	∅	„
25	„	„	24	+ +	+ + +	+ + + +	∅	∅	∅	„
26	„	„	„	+ +	+ + +	∅	∅	∅	∅	„
27	„	„	„	∅	∅	∅	∅	∅	∅	„
28	„	„	„	+	+	∅	∅	∅	∅	„
29	„	„	v. 7 u. n. 48	∅	∅	∅	∅	∅	∅	„
30	„	„	vor 6 Std.	+	∅	∅	∅	∅	∅	„

+ = positiv; ∅ = negativ; † = tot.

Die Anordnung der Verſuche und die Ergebniſſe ſind aus Tab. 4 erſichtlich. Obwohl auch jetzt wiederum die Mengen des AOI und Prontosils gewechſelt und vor und nach der Infektion die Mittel verabreicht wurden, waren die Ergebniſſe nicht beſſer als bei den vorigen Verſuchen. Der Grad der Infektion, gemeſſen an dem Auftreten der Mikroorganismen im Lichtfeld unter dem Mikroskop blieb immer der gleiche. Die Sterblichkeitsziffer zeigte keine erkennbare Verminderung. Zu Beginn der Krankheit iſt die Spirochätenzahl nur gering; die Erreger laſſen ſich am erſten Tage nach erfolgter Injektion nur einzeln im Präparat erkennen, von da ab vermehren ſie ſich aber ſehr raſch und erreichen am fünften oder vierten Tag das Höchſtmaß und ſind meiſt knäuelartig verflochten unterm Mikroskop zu ſehen. Kurz vor der Kriſe verſchwinden die Spirochäten anſcheinend im Blut. Wird dieſe überwunden, ſo erholt ſich das Tier oder es ſtirbt doch noch ſpäter.

Andere Reſultate ergaben das chemotherapeutiſche Heilmittel Salvarsan; und zwar verwandte ich das weniger wirkſame aber bei Mäuſen einfacher zu injicierende Myosalvarsan. Eine Menge von 1 mg pro Maus reichte aus, um ſeine ſterilisierende Wirkſamkeit zu erbringen. Wie aus Tab. 4 zu erſehen iſt, wirkt dieſes Therapeutikum am ſicherſten, wenn man es prophylaktiſch gibt, oder wenn noch keine Erreger im Blut der inficierten Mäuſe nachzuweiſen ſind. Waren die Erreger nach der Behandlung noch zahlreicher geworden, vielleicht weil ſie am Tage nach erfolgter Infektion ſich ſchon ſtärker vermehrt hatten als ſonſt, ſo wurden die Mäuſe doch nie ſehr ſtark poſitiv und eher negativ als die Kontrollen. Deutlich zeigte ſich der Erfolg in der Lethalitätsziffer. Denn keines der behandelten Tiere ſtarb an der Recurrensinfektion während über 10-tägiger Beobachtungszeit.

In den folgenden Versuchen wählte ich einen Infektionserreger ganz anderer Art, nämlich ein Herpesvirus, das von Gildemeiſter (Robert Koch-Inſtitut, Berlin) ſeit Jahren in Kaninchenhirnpaſſagen fortgezüchtet und uns in freundlicher Weise zur Verfügung geſtellt wurde. Das Virus gehört bekanntlich zu den unſichtbaren Krankheitserregern, das auch inviſibel, ultraviſibel oder submikroskopiſch bezeichnet wird, weil es unter dem Mikroskop nicht ſichtbar iſt und kleinſte Bakterien zurückhaltende Filter paſſiert. Das empfänglichſte Tier für die experimentelle Infektion mit Herpesvirus iſt das Kaninchen. Es iſt oft verſucht worden, es auch auf Mäuſe zu übertragen. Andervont gelang es zuerſt, das Virus intracerebral auf Mäuſe zu verimpfen. Sehr erfolgreich waren die Verſuche

von Gildemeister. Er konnte zeigen, daß außer Kaninchen auch weiße Mäuse nach cutaner Impfung mit dem Herpesstamm Basel III von Doerr an Encephalitis erkrankten und starben. Diese cutane Impfmethode nach Gildemeister besitzt gewaltige Vorteile. Sie erfüllt alle Forderungen zum Studium der experimentellen Therapie bei Viruskrankheiten. Das Inkubationsstadium ist genügend groß, das Arbeiten mit Herpesvirus ganz ungefährlich, und die Encephalitis endet immer tödlich. Die Wirkung einer sterilisierenden Substanz muß sich bei dieser schwer zu beeinflussenden Krankheit an der Sterblichkeitsrate bemerkbar machen. Die früheren Versuche, die nur an größeren Tieren durchgeführt werden konnten scheiterten daran, daß sie zu kostspielig wurden, wenn man größere Versuchsreihen ansetzte. Die Versuche von Gildemeister wurden am hiesigen Institut wiederholt und ergaben dasselbe Ergebnis. Die Mäuse wurden nach der von ihm angegebenen Methode folgendermaßen inficiert: Die Haare an der Flankengegend wurden ganz kurz geschnitten und mit einer Impflanzette skarificiert und auf diese Stelle das Herpesvirus vom frischen Kaninchenhirn eingerieben. Die Mäuse starben alle nach 6 — 7 Tagen. Nach 4 Tagen zeigen sie die ersten typischen Symptome. Sie werden matt, das Fell wird struppig, der Gang schleppend und langsam. Die Tiere sitzen nicht auf den Hinterbeinen sondern mit eingezogenem Kopf zusammengekauert auf der Schwanzwurzel. Die Extremitäten zittern beim Versuch zu gehen, werden allmählich gelähmt, und schließlich liegen die Tiere völlig ruhig und apathisch da und verenden meist in Streckstellung. Die Versuche, das Herpesvirus mit AOI zu beeinflussen, zeigten bessere Ergebnisse. Bei frühzeitiger Anwendung des Mittels konnte der Tod um einige Tage verzögert werden. Von sechs geimpften Mäusen, die am 5. u. 6. Tag nach der Infektion mit AOI behandelt worden waren, starben nur eine nach 6 Tagen, die andern nach 7 Tagen, während gewöhnlich der größte Teil schon nach 6 Tagen eingeht. In einer zweiten Versuchsserie wurde den inficierten Mäusen schon während der Inkubationszeit, also vor Ausbruch der Krankheit 0,1 ccm AOI an verschiedenen Tagen injiciert. Von 10 Tieren starben vier nach 7, fünf nach 8 und eine Maus nach 10 Tagen. Jedoch den Tod der Mäuse durch die AOI-Methode zu verhindern, gelang nicht. Man muß aber beachten, daß die künstliche Infektion dieser Laboratoriumstierchen mit vollvirulenten Erregern in kurzer Zeit den Tod verursacht bzw. sehr schwere Krankheitsprozesse bildet, während die Krankheit bei natürlicher Infektion oft anders und leichter verläuft, so daß die Möglichkeit besteht, mit der AOI-Methode in der Praxis günstigere Resultate zu erzielen.

Zuſammenfaſſung.

Die A O I-Methode nach Bertram hat auf die Protozoeninfektion keinen therapeutiſchen Einfluß. Die Unterſuchungen ergaben, daß Mäuſe, die mit Nagana-Trypanosomen inficiert worden waren trotz A O I-Behandlung zur ſelben Zeit ſtarben wie die unbehandelten. Auch auf die Recurrensſpirochäten blieb dieſes Mittel völlig wirkungslos; die Erreger vermehrten ſich genau ſo ſchnell und ſtark wie bei den Kontrolltieren; die Lethalitätsziffer blieb unbeeinflußt. Dieſelben negativen Ergebniſſe wurden mit Prontosil erzielt. „Bayer 205“ bzw. Salvarſan ſind bei Trypanosomen- uud Spirochäteninfektion heute noch die einzigen wirkſamen Mittel. Eine therapeutiſche Wirkſamkeit des A O I war bei der Infektion mit Herpesvirus zu erkennen, es gelang, den Tod der inficierten Mäuſe um mehrere Tage zu verzögern.

Am Schluſſe meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. K. W. Jötten für die freundliche Überlaſſung des Themas. Der Dozent des Inſtituts Herr Dr. H. Reploh ſtand mir ſtets mit Rat und Tat bei allen die Arbeit betreffenden Fragen zur Seite, wofür ich ihm nochmals meinen Dank ausſpreche.

Literaturverzeichnis.

Adams, P.: Zeitschrift für Immunitätsf., 1928 Bd. 58, S. 459.

Balò: Die unsichtbaren Krankheitserreger; Filtrierbare Virus 1932

Bertram: Über meine AOI-Methode; Münch. tierärztl. Wschr. 1931, Nr. 50, 1932 Nr. 12.

Busson, B.: Sero-Vaccine- und Proteinkörpertherapie 1924 S. 31.

Dieudonneè, A. und Weichardt, W.; Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie 1930, 1. Aufl., Verlag Barth.

Doerr und Berger: Herpes, Zoster u. Encephaltitis, im Handbuch der path. Mikro. von Kolle, Kraus und Uhlenhuth Bd. VIII.

Freund: Über eine neue Behandlungsmethode nach Dr. Bertram, D. med. Wschr. 1933 Nr. 11

Fisch und Schäfer: Experimentelle Encephaltitis bei Mäusen, Klin. Wschr. 1929 Nr. 46.

Gildemeister und Ahlfeld, J.: Zentralblatt f. Parasitenkunde und Infektionskr. 1936 Bd. 137.

Hartwich: D. med. Wschr. 1934 Nr. 24.

Haendel, L. und Joetten K. W.: Berliner klin. Wschr. 1920 Nr. 35.

Jötten K. W.: Naturwiss. Korrespondenz, Band II 1924, Heft 3.

Kleine und Fischer: D. med. Wschr. 1922 Nr. 51, 1923 Nr. 32.

Kolle und Hetsch, H.: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskr. im Handbuch der path. Mikro. Bd. II.

Löwenstein: D. med. Wschr. 1933 Nr. 11.

Laue: Münch. tierärztl. Wschr. 1932 Nr. 12.

Muhlens: Rückfallfieber, im Handbuch der path. Mikro. Bd. VII 1.

Nöller: Allg. Trypanosomenerkr. im Handbuch der path. Mikro. Bd. VII 2.

Neufeld-Schiemann: D. med. Wschr. 1919, S. 844.

Schnitzer: D. med. Wschr. 1929 Nr. 29.

Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten im Handbuch der path. Mikro. Bd. III 1.

Stendal: Münch. med. Wschr. 1933 Nr. 51W.

Werthmann: Die Abwehrkräfte des menschl. Körpers und die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung, Basel 1934.

Wolff-Eisner: Handbuch der experi. Serum und Chemotherapie. 2. Aufl. S. 89 und 616.

Zwick: Tryp. der Tiere, im Handbuch der path. Mikro. Bd. VII 2

Kudicke: Handbuch der Tropenkr., 2. Aufl. Bd. IV. S. 387.

Mense: Handbuch der Tropenkr., 2. Aufl. Bd. IV S. 208.

Lebenslauf.

Am 19. Juli 1910 wurde ich als Sohn des Auktionators Bernard Menke zu Vechta i. O. geboren. Nachdem ich dort an der Deutſchen Oberſchule am 7. März 1933 die Reifeprüfung bestanden hatte, widmete ich mich in Münster dem Studium der Zahnheilkunde. Nach 3 Semestern beſtand ich in Münſter die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbſt 1936 das Staatsexamen.

Heinrich Menke.